



TITLE:

全身の有痛性骨転移に対しストロンチウム-89投与が有効であった悪性褐色細胞腫の1例

AUTHOR(S):

竹島, 徹平; 南村, 和宏; 関口, 善吉; 滝沢, 明利; 土屋, ふとし; 岩崎, 皓; 荻, 成行

CITATION:

竹島, 徹平 ...[et al]. 全身の有痛性骨転移に対しストロンチウム-89投与が有効であった悪性褐色細胞腫の1例. 泌尿器科紀要 2014, 60(3): 109-113

ISSUE DATE:

2014-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/186179>

RIGHT:

許諾条件により本文は2015/04/01に公開

全身の有痛性骨転移に対しストロンチウム-89 投与が有効であった悪性褐色細胞腫の1例

竹島 徹平¹, 南村 和宏¹, 関口 善吉¹, 滝沢 明利¹

土屋ふとし¹, 岩崎 皓¹, 荻 成行²

¹横浜市立みなと赤十字病院泌尿器科, ²横浜市立みなと赤十字病院放射線科

A CASE OF MULTIPLE BONY PAIN DUE TO METASTATIC MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA SUCCESSFULLY TREATED WITH STRONTIUM-89

Teppey TAKESHIMA¹, Kazuhiro NAMURA¹, Zenkichi SEKIGUCHI¹, Akitoshi TAKIZAWA¹,
Futoshi TSUCHIYA¹, Akira IWASAKI¹ and Shigeyuki OGI²

¹The Department of Urology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

²The Department of Radiology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

A 50-year-old woman complaining of right flank pain visited our hospital. Computed tomography revealed adrenal gland tumor measuring 10 cm in diameter, and multiple bone and liver metastases. It was diagnosed as a malignant pheochromocytoma by means of endocrinological examination and metaiodobenzylguanidine scintigraphy. Although 8 courses of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine therapy were performed, the tumor grew larger gradually, and the bony pain progressed and became uncontrollable with oxycodone hydrochloride. After zoledronic acid and strontium-89 were administered, the bony pain reduced, and the opioid usage could be reduced. In accordance with disease progression, the bony pain progressed again, but the readministration of strontium-89 could diminish the pain again. To our knowledge, this is the first case of malignant pheochromocytoma which strontium-89 was administered, and was effective.

(Hinyokika Kyo 60 : 109-113, 2014)

Key words : Malignant pheochromocytoma, Strontium-89, Multiple bone metastasis

緒 言

ストロンチウム-89は固形癌患者における骨シンチグラフィ陽性の骨転移巣に集積し、同部の疼痛緩和作用を有する放射性同位元素内用療法剤である。本邦にて2007年7月に承認されて以来、泌尿器科領域ではおもに前立腺癌および腎癌の疼痛コントロール困難な骨転移巣に対し使用されてきた。われわれは有痛性の骨転移を有する悪性褐色細胞腫に対して同剤を投与し、疼痛改善効果を認めた1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 50歳, 女性

主 訴 : 右季肋部腫瘍, 右季肋部痛

現病歴 : 2008年より右季肋部腫瘍を自覚するも放置。2010年8月に右季肋部痛が出現したため当院消化器内科受診。精査目的の腹部造影CT施行時に高血圧発作を来し、画像上右副腎に10 cm大の腫瘍と、多発する転移性肺腫瘍を認めたため悪性褐色細胞腫疑いにて当科併診となった。病理組織学的検査は行って

いないものの、血中および尿中アドレナリン・ノルアドレナリン濃度とも著明な上昇を認めていること、および副腎シンチグラフィ (I^{123} -MIBG) 所見より、副腎発生の悪性褐色細胞腫の多発肺・骨転移と診断された。

初診時現症 : 身長 157.5 cm, 体重 36.7 kg, BMI 14.8 と著明なるいそを認めた。血圧 184/110 mmHg, 心拍数 78 bpm, 整。右季肋下に小児頭大の弾性硬の腫瘍を触知した。

血 算 : 白血球 11,700/ μ l, ヘモグロビン 11.8 g/dl, 血小板数61.2万/ μ l と白血球増多を認めた。

生化学 : CRP 2.8 mg/dl, BUN 21.3 mg/dl, 血清Cr 1.02 mg/dl, AST 35 U/l, ALT 13 U/l, Na 141 mEq/l, K 5.3 mEq/l, Cl 108 mEq/l, LDH 284 U/l, ALP 315 U/l と CRP の軽度上昇を認めるほかは大きな異常所見を認めなかった。

血液内分泌学的検査 : アドレナリン (以下, Ad) 1,742 pg/ml (基準値 : <100 pg/ml), ノルアドレナリン (以下, NAd) 56,940 pg/ml (同 : 100~450 pg/ml), ドーパミン (以下, Do) 1,227 pg/ml (同 : <20 pg/ml) とノルアドレナリン優位の著明なカテコール

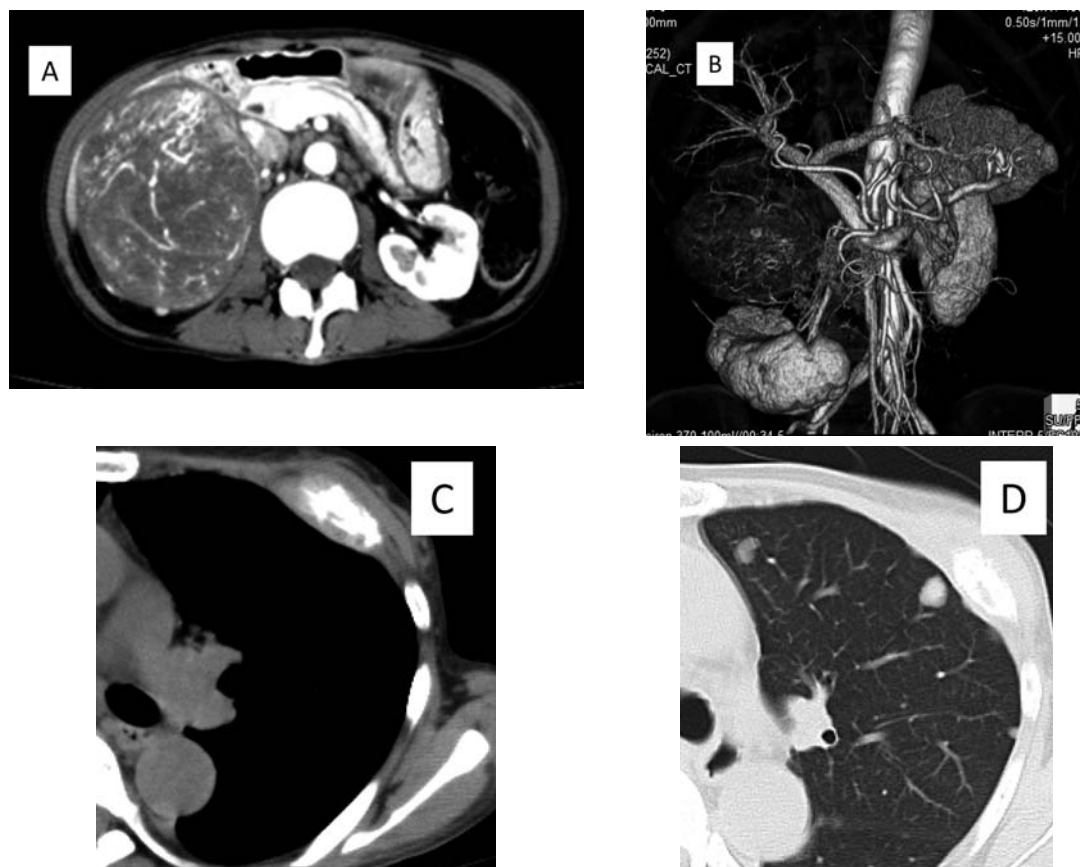


Fig. 1. (A) (B) Abdominal computed tomography showed a hypervascular tumor (10 × 9 cm) in right adrenal gland. (C) Chest computed tomography showed a lesion of bone sclerosis in the left third rib. (D) Chest computed tomography showed multiple lung metastases.

アミン 3 分画の上昇を認めた。

尿内分泌学的検査：Ad 972.6 $\mu\text{g/day}$ (同：3.4～36.9 $\mu\text{g/day}$), NAd 5,035.6 $\mu\text{g/day}$ (同：48.6～

168.4 $\mu\text{g/day}$), Do 6,578.6 $\mu\text{g/day}$ (同：365～961.5 $\mu\text{g/day}$) と血液所見と同様に尿中カテコールアミンの著明な上昇を認めた。

造影 CT 所見：右副腎に 10 × 9 cm 大の血流豊富な腫瘍を認めた。また、左第 3 肋骨に骨硬化像を、肺野には多発転移を認めた (Fig. 1)。

骨シンチグラフィ所見：左第 3 肋骨および下位胸



Fig. 2. Bone scintigraphy showed abnormal accumulation in the left third rib (closed arrow), lower thoracic supine, and lumbar supine (open arrows).

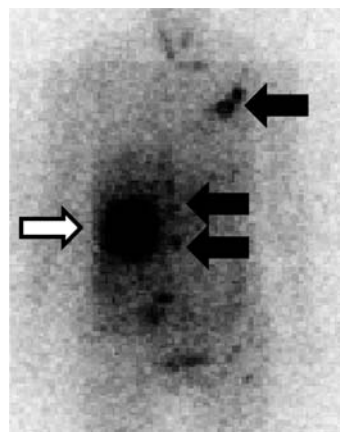


Fig. 3. Adrenal (^{123}I -MIBG) scintigraphy showed abnormal accumulation in the right adrenal gland (open arrow), left rib, lower thoracic supine, and lumbar supine (closed arrows).

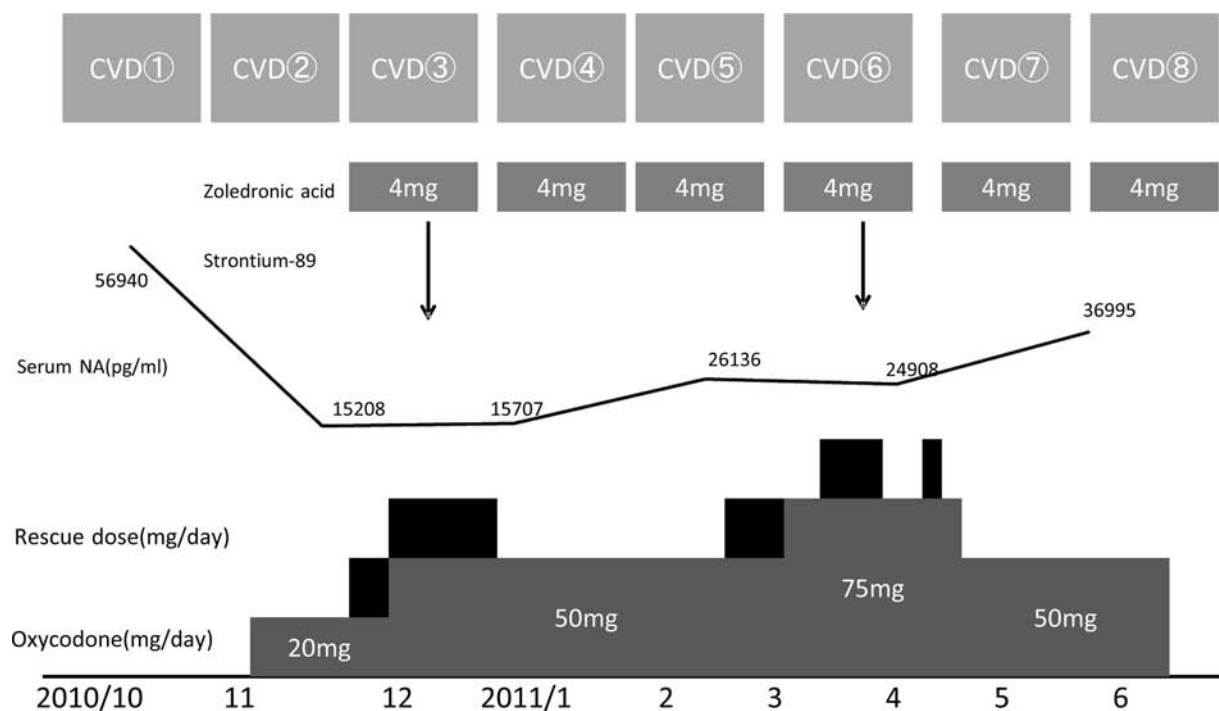


Fig. 4. Clinical course.

椎・腰椎に集積を認めた (Fig. 2).

副腎髓質 (I^{123} -MIBG) シンチグラフィー所見: 右副腎・肺・左肋骨・下位胸椎・腰椎に MIBG の集積が観察された (Fig. 3).

治療経過: 2010年10月初旬, 全身化学療法として cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine 併用による化学療法 (以下, CVD 療法) を開始. 治療開始1ヵ月後には血中カテコールアミン濃度は減少したものの, その後徐々に増加 (Fig. 4), また CT および骨シンチグラフィーにて骨転移巣は増大した (左第3肋骨・下位胸椎・腰椎・仙骨). CVD 療法2コース目施行中に全身の骨痛増悪が出現したためベースのオピオイドとして徐放性塩酸オキシコドン 20 mg/day, レスキューとして速放性塩酸オキシコドン 5 mg/回で内服開始した (Fig. 4). その後さらに骨痛が増強したため, 徐放性塩酸オキシコドン 50 mg/day まで増量したが疼痛コントロール不良であった. 疼痛部位は多岐にわたり, 局所への緩和的照射が困難なことや, 疼痛コントロールのための一時的なフェンタニル注持続投与へのオピオイドローテーションを考慮するも患者本人が拒否的であったことなどから, 多部位に対する除痛効果を期待し, ゼレドロン酸を投与するとともに同年12月にストロンチウム-89を 74 MBq 投与した. 投与後に grade 1 以上の骨髄抑制を認めなかった. 以後, オピオイドは増量せず骨痛は自制可能となった.

その後も CVD 療法を継続したが, 転移巣は増大し, 骨痛も増強した. 2011年2月, CVD 療法5コース終了後より徐放性塩酸オキシコドン 75 mg/day

へ増量するも副作用と思われる嘔気・便秘が増強した. 再度フェンタニル製剤へのオピオイドローテーションを提案するも, 希望にて同年3月, ストロンチウム-89 74 MBq を再投与した. 投与後数日で一時的に骨痛増悪あるもその後改善, 徐放性塩酸オキシコドン 50 mg/day へ減量可能であった. その後はレスキューを使用せず経過した.

その後 CVD 療法を8コースまで継続するも, 骨髄抑制の増悪 (Nadir: 白血球 $1,400$ 個/ μ l, ヘモグロビン 6.2 mg/dl, 血小板 2.1 万個/ μ l) および原発巣・転移巣増大に伴う腫瘍出血あり, 濃厚赤血球および血小板輸血を施行した.

以後は積極加療を行わず, best supportive care の方針となった. 徐々に全身状態が悪化し, 同年8月永眠された.

考 察

悪性褐色細胞腫は, 諸家の報告では褐色細胞腫全体の2.5~13%を占めると報告されている¹⁻³⁾. 病理所見では良性・悪性の鑑別はきわめて困難であり, 悪性の診断は転移巣または浸潤の存在によってなされる. 自験例のように2臓器以上の転移を有するのは, 悪性症例のうち約7%とされている⁴⁾. 転移巣としては骨・肝・肺・リンパ節など多岐に渡る⁵⁾が, 最多は骨格系であり画像上は骨融解または骨硬化像として認められる.

治療法としては原発巣および転移巣の完全切除が基本とされているが実際は困難なことが多い. ほかに多

剤併用化学療法としてさまざまなレジメンが試みられているが、自験例でも行った cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine 併用による CVD 療法に関する報告が最も多く^{1,6,7)}、腫瘍縮小効果およびカテコールアミン抑制効果についても示唆されている¹⁾。しかし、同治療の骨転移巣に対する有効性の低さについても指摘されている¹⁾。また放射線治療として、 I^{123} -MIBG シンチグラフィで集積のある手術不能例や、他治療無効の転移・再発例に対して I^{131} -MIBG 内照射療法も適応となりうる。同治療は3~4割程度の症例に腫瘍縮小効果・カテコールアミン抑制効果が得られると報告されている⁸⁾が、国内では限られた施設のみで行われているため、自験例においても本治療を提示したものの、患者本人および家族は希望されなかった。また、直接死因の多くが血管系の合併症によるものであること⁹⁾から、 α -blocker を中心とした血圧コントロールは必須である。

自験例では、多発肺・骨転移を有する切除不能の悪性褐色細胞腫に対し、CVD 療法を8コース施行し、カテコールアミンの抑制効果は得られたものの骨転移巣は徐々に増大した。とくに骨転移巣増大に伴い全身の骨痛増強がみられたためオピオイドを中心とした疼痛コントロールを行った。

悪性褐色細胞腫の骨転移への疼痛緩和として、検索しえた限りでは全身治療としてオピオイドやゾレドロン酸の投与、局所治療として放射線照射などの治療を行った症例が多く報告されている。自験例でも同様にオピオイドとして塩酸オキシコドン内服およびゾレドロン酸投与を行ったが疼痛コントロールは困難であり、多部位にわたる強い骨痛を認めたため、ストロンチウム-89 74 MBq を投与した。

ストロンチウム-89は、オピオイドを用いても改善のない骨痛や外照射が困難である骨シンチグラフィ陽性の多発骨転移症例に対して臨床適応がある。本邦にて2007年7月に上記目的で承認されて以来、泌尿器科領域においてはおもに前立腺癌（全体の33.4%）の疼痛コントロール困難な骨転移巣に対し使用されてきた¹⁰⁾。同剤は骨シンチ陽性部位に集積し、 β 線粒子による直接的な放射線効果および骨リモデリングメディエーター（ PGE_2 , IL-6 など）の局所産生増加を促すことにより疼痛緩和効果を発現する。また単独使用に比べ、ゾレドロン酸併用群では有意に疼痛緩和および全身状態を向上させるとの報告がある¹¹⁾。

自験例においても、ストロンチウム-89およびゾレドロン酸を併用することにより、オピオイドを増量することなく骨痛は自制可能となった。その後月1回ゾレドロン酸投与を継続するも投与3カ月後に再び骨痛増強し、レスキュー使用回数も増加したため、ストロンチウム-89を再投与した。投与後数日で一時的に骨

痛増強あるもその後改善、オピオイドを減量しても骨痛の増悪はみられなかった。

同剤投与により予後の改善や抗腫瘍効果は認めなかったものの、著明な疼痛の改善がみられたことにより生活の質（QOL）の向上に繋がったと考えられた。

悪性褐色細胞腫骨転移症例にストロンチウム-89を投与したのは検索しえる限りで自験例以外ではまだ報告されておらず、オピオイドを減量しても疼痛コントロールが十分可能となったため、本腫瘍に対しても疼痛改善に対し有効であり、今後もオピオイド抵抗性の進行癌患者における QOL の改善が期待できる可能性が示唆された。しかし本例では、ストロンチウム再投与後の化学療法時に、相乗的な影響と思われる grade 3 の骨髄抑制がみられた。

ストロンチウム-89の副作用発現は約46.2%であり、うち最多の副作用は骨髄抑制であり、全体の24.5%の症例に出現し、そのうち9.4%が重篤例との報告がある¹⁰⁾。自験例と同様に、化学療法後に同剤を投与することにより重篤例に移行しやすく、投与時は厳重な骨髄機能の観察を行う必要があると考えられた。

結 語

今回われわれは、全身の疼痛性骨転移に対しストロンチウム-89を投与することによりオピオイドの減量が可能であった1例を経験したので報告した。

なお、本論文の要旨は第76回日本泌尿器科学会東部総会に於いて発表した。

文 献

- 1) Averbuch SD, Steekley CS, Young RC, et al.: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Ann Intern Med* **109**: 267-273, 1988
- 2) Hume DM: Pheochromocytoma in the adult and child. *Am J Surg* **151**: 458-496, 1960
- 3) Remine WH, Chogn G and Van Heerden JA: Current management of pheochromocytoma. *Ann Surg* **179**: 740-748, 1974
- 4) Engelman K: Pheochromocytoma. *Clin Endocrinol Metab* **6**: 769-797, 1977
- 5) Mornex R, Badet C and Peyrin L: Malignant pheochromocytoma: a series of 14 cases observed between 1966 and 1990. *J Endocrinol Invest* **15**: 643-649, 1992
- 6) 水野 治: Cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine による化学療法を行った悪性褐色細胞腫の1例と本邦報告例の文献的考察. *日内分泌会誌* **70**: 1039-1046, 1994
- 7) 直居靖人, 玉木康博, 大岡 勝, ほか: Cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine の3剤併用

- 療法が有効であった悪性褐色細胞腫の1例. 癌と化療 **30** : 145-149, 2003
- 8) Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, et al. : The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (I^{131} -MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. J Endocrinol Invest **20** : 648-658, 1997
- 9) Keiser HR, Goldstein DS, Wade JL, et al. : Treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy. Hypertension **7** : 118-124, 1985
- 10) 吉村真奈, 齋藤和博, 三上隆二, ほか：特集3 核医学治療 2. 塩化ストロンチウム-89 (^{89}Sr) による有痛性骨転移の疼痛緩和治療—日本における現況—. PET Journal **9** : 33-35, 2010
- 11) Storto G, Klain M, Paone G, et al. : Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. Bone **39** : 35-41, 2006
- (Received on September 24, 2013)
(Accepted on November 27, 2013)